

File: JPAB

Dec 17, 1985

PUB-N0: JP360255797A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 60255797 A

TITLE: METHOD OF SELECTIVE DEPROTECTION OF PROTECTING GROUP OF ACETAL GROUP

PUBN-DATE: December 17, 1985

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

SHIBAZAKI, MASAKATSU

OGAWA, YUJI

US-CL-CURRENT: 556/449

INT-CL (IPC): C07F 7/18; C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08

ABSTRACT:

PURPOSE: To deprotect selectively only a protecting group of acetal type, by heat-treating a compound containing a protecting group of acetal type and a protecting group of silyl ether type in the molecule.

CONSTITUTION: A compound (e.g., 1-tetrahydropyranyloxy-10-t-butylidemethylsilyloxydecane, etc.) containing one or more protecting group of acetal type (e.g., tetrahydropyranyl group, etc.) and a protecting group of silyl ether type (e.g., t-butylidemethylsilyl group, etc. in the molecule is heated preferably in a solvent (e.g., toluene, etc.) at 100~250°C, to give a compound (e.g., 1-t-butylidemethylsilyloxy-10-decanol, etc.) wherein the protecting group of acetal type is selectively deprotected.

COPYRIGHT: (C)1985, JPO&Japio

BEST AVAILABLE IMAGE

File: DWPI

Dec 17, 1985

DERWENT-ACC-NO: 1986-033342

DERWENT-WEEK: 198605

COPYRIGHT 2004 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Protective group selective removal - by heating cpd. with acetal and silyl gps. to remove acetal gp.

PRIORITY-DATA: 1984JP-0108607 (May 30, 1984)

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO | PUB-DATE | LANGUAGE | PAGES | MAIN-IPC |
|-----------------------------------------------|-------------------|----------|-------|----------|
| <input type="checkbox"/> <u>JP 60255797 A</u> | December 17, 1985 | | 006 | |
| <input type="checkbox"/> <u>JP 91004558 B</u> | January 23, 1991 | | 000 | |

INT-CL (IPC): C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08; C07F 7/18

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 60255797A

BASIC-ABSTRACT:

Cpd. which has more than one kind of acetal type protective radical and silyl type protective radical in molecule is heated and acetal type protective radical is selectively removed.

Acetal type protective radical used is e.g. tetrahydropyranyl, 1-ethoxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, benzyloxymethyl, t-butoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloroethoxy)methyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 4-methoxy-tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1-methyl-1-methoxyethyl.

Silylether type protective radical is e.g. t-butyldimethylsilyl triethylsilyl, tribenzylsilyl, (triphenylmethyl) dimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyl-di-t-butylsilyl, triphenylsilyl, trimethylsilyl.

Heat treatment is necessary and pref. reaction temp. is 100-250 deg.C. This reaction is pref. in organic solvents e.g. benzene, toluene, xylene, hexane, acetonitrile, t-butyl alcohol, t-amyl alcohol.

USE - For protection of acetal radical.

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-255797

| | | | |
|-----------------|------|---------|------------------------|
| ⑬ Int. Cl. 1 | 試別記号 | 序内整理番号 | ⑭ 公開 昭和60年(1985)12月17日 |
| C 07 F 7/18 | | 7118-4H | |
| // C 07 B 61/00 | | 7168-4H | |
| C 07 C 177/00 | | 7419-4H | |
| C 07 D 205/08 | | 7242-4C | 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁) |

⑮ 発明の名称 アセタール型保護基の選択的脱保護法

⑯ 特 願 昭59-103607

⑰ 出 願 昭59(1984)5月30日

⑱ 発明者 染崎 正勝 三鷹市下連雀2-11-2

⑲ 発明者 小川 裕司 相模原市南台1-9-1

⑳ 出願人 財団法人 相模中央化 学研究所 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号

另 品 著

1. 発明の名称

アセタール型保護基の選択的脱保護法

2. 特許請求の範囲

(1) 分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を持つ化合物を加熱処理することからなる、アセタール型保護基の選択的脱保護法。

(2) 100~250℃で加熱処理することからなる、特許請求の範囲(1)項に記載の方法。

3. 発明の詳細を説明

本発明はアセタール型保護基の選択的脱保護法に関する。更に詳しくは、本発明は分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を有する化合物を加熱処理することにより、アセタール型保護基のみを選択的に脱保護する方法に関する。アセタール型保護基は保護基～底物

という緩和な条件で脱保護が行なえ、プロスタクタンシンや抗生素の合成に水酸基等の保護基として新規されている。一方、近年シリルエーテル型保護基もシリルエーテルの生成が容易である点と脱保護が簡単であるという点でアセタール型保護基と同様プロスタクタンシンや抗生素の合成において水酸基等の保護基として多用されるに至っている。シリルエーテル保護基も弱酸性～強酸条件下で脱保護が出来る点でアセタール型保護基と同様の優點を有している。しかし、当然、両者が共存する場合は酸性条件下では選択的脱保護の目的は達成されない。しかしながら、1-ブチルジメチルシリル基の如きシリルエーテル型保護基はテトラヒドロビシュル基の如きアセタール型保護基を脱したまでの、フッ素イオンによる選択的脱保護が行なえ、水酸基等の保護基としての有用性を示している。この辺の反応性すなむち、1-ブチルジメチルシリル基を脱したまでの反応

タヒドロビラニル基の選択的脱保護が可能になると、合成化学上二つの保護基の組合せの幅が飛躍的に広がることが予想される。又、1-アグチルジメチルシリル基の如きシリルエーテル型保護基の欠点として近傍にアルコキシドアニオン基が存在すると活性を殺してしまうことが知られている (Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, *Tetrahedron Letters*, 1065 (1979)).

このことは、プロスタグラジン合成において1位水酸基のみを保護後脱保護で他の保護基を脱保護する場合、直鎖型脱保護となる。すなわち上記目的を達成するためには、1位水酸基はシリルエーテルで保護しておくことが必要であるが、ヨーリー法を用いるプロスタグラジン合成では、 α -銀導入時にシリル基の脱離が生じてしまい合成効率ははなはだしく落としてしまつた。これと並んで1位水酸基をテトラヒドロビラニル基の

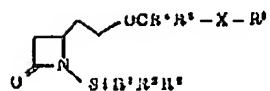
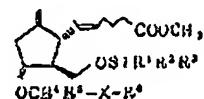
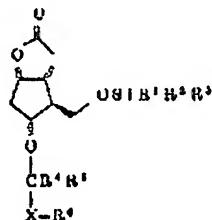
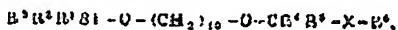
如きアセタール型保護基で保護しておくと上記の α -銀導入反応は定量的に進行する。前報などからシリルエーテル基在下でのアセタール型保護基の選択的脱保護が切望される所以である。

このような点を背景に最近アセタール型保護基を選択的に脱保護する方法が見出された (Yuji Ogawa and Masakatsu Shibasaki, *Tetrahedron Letters*, 25, 663 (1984))。しかしながら近年注目を喰めているPUD₂を合成する均一アルキルアルミニコウムハライドで吸収よくアセタール型保護基を脱保護するととは困難であった。

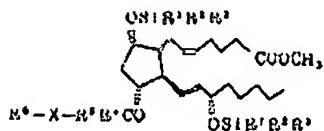
本発明者は更に汎用性のあるアセタール型保護基の選択的脱保護法を発見すべき検討しえ結果本発明を見出し完成した。

本発明のアセタール型保護基としては、例えばテトラヒドロビラニル基、1-エトキシシチル基、メトキシシチル基、メチオニチル基、ベンジルオキシシチル基、1-ブトキシシチル基、2-

メトキシエトキシシチル基、2,2,2-トリクロロエトキシシチル基、ビス(2-タロロエトキシ)メチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシシチル基、3-ブロモテトラヒドロビラニル基、テトラヒドロチオビラニル基、1-メトキシ-1-タヒドロビラニル基、テトラヒドロフラン基、1-メチル-1-メトキシエチル基等を例示でき、シリルエーテル型保護基としては1-アグチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリベンジルシリル基、(トリフェニルメチル)ジメチルシリル基、1-アグチルジフェニルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-1-ブチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリメチルシリル基等を例示することができる。とりわけこれらの保護基を有する化合物としては例えば下記の化合物を挙げるとができる。



特開昭60-255797 (3)



(式中、R¹、R²及びR³はアルキル基又はアリール基であり、R⁴及びR⁵は水素原子、アルキル基、R⁶はアルキル基であり、R⁷又はR⁸とR⁹は一体となりポリメチレン鎖を形成する事もできる。Xは陰離子又はイオウ原子である。)

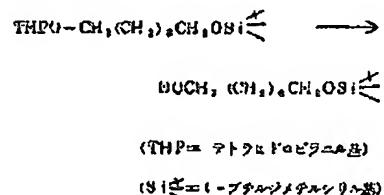
本発明の選択的脱離反応を行うには、加熱処理することのが必要である。加熱処理温度は100～350℃の範囲が目的物が収率よく得られる点で好ましい。

本発明は溶媒中で行なうことが望ましくベンゼン、トルエン、タシレンの如きも芳香族炭化水素、ヘキサン、アセトニトリル、1-ブタノール又

ル、1-アミルアルコール等を溶媒として好適に使用することができる。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1



1-テトラヒドロビラニルオキシ-1-オ-1-ブチルジメチルシリルオキシデカン (29.8g, 0.08mmol) をトルエン (0.5L) に溶解し、封管中180℃で20時間加熱した。過剰を除去後、収留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/エーテル = 2/1) により精製し、

1-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-オ-デカノール (21.2g, 82%) を得た。

NMR δ (ppm) : 3.40~3.70 (4H), 1.10~

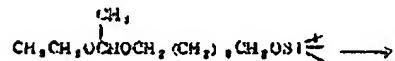
1.65 (17H), 0.90 (9H, s),

0.05 (6H, s)。

IR (neat) : 3400, 2980, 2900, 1470,

1260, 1102, 840, 780cm⁻¹.

実施例 2



1-(1-エトキシ)-エトキシ-1-オ-1-ブチルジメチルシリルオキシデカン (35.4g, 0.09mmol) をヘキサン (0.9L) に溶解し、封

管中180℃で20時間加熱した。過剰を除去後、

収留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン/エーテル = 1/1) で精製後、1-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-オ-デカノール (25.3g, 85%) を得た。

NMR δ (ppm) : 3.40~3.70 (4H), 1.10~

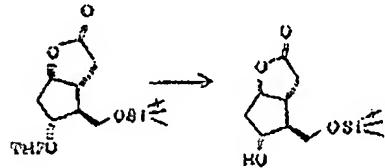
1.65 (17H), 0.90 (9H, s),

0.05 (6H, s)。

IR (neat) : 3400, 2980, 2900, 1470,

1260, 1102, 840, 780cm⁻¹.

実施例 3



(2-オキサ-3-オキソ-6-エキソ-1-

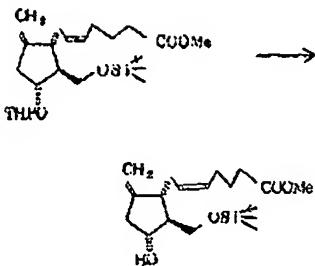
特許60-255287(4)

アセチルジメチルシリルオキシノデル-7-エンド-
-テトラヒドロビラコルオキシビシクロ(3.3.0)
オクタン(1.08g, 0.30mmol)をアセトニ
トリル(0.5ml)に溶解し、封管中180°Cで20
時間加熱した。溶液を留去後、残留物をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2-オ
キサ-9-オキソ-6-エキソ-4-ブチルジメ
チルシリルオキシメチル-7-エンド-ヒドロオ
キシビシクロ(3.3.0)オクタン(75.0mg, 90
%)を得た。

NMR δ (ppm) : 4.00 (1H, m), 4.15 (1H,
ABq), 3.65 (2H, dd), 0.90
(9H, s), 0.05 (6H, s),
1H (neat) ; 3450, 2950, 2780,
1720cm⁻¹.



実験例4

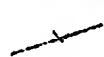


2-(6-メトキシカルボニル-2-ヒドロキ
セニル)-3-エキソ-1-ブチルジメチルシリ
ルオキシメチル-4-エンド-ヒドロビラ
コルオキシ-1-シクロヘンテリゾン(18.9mg
0.04mmol)を(アセチルアルコール(0.5ml)
に溶解し、封管中180°Cで20時間加熱した。
溶液を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(ヘキサン/エーテル:1/1)で

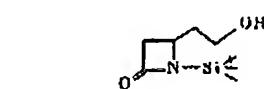
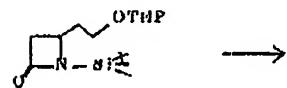
精製し2-(6-メトキシカルボニル-2-ヒド
ロキセニル)-3-エキソ-1-ブチルジメチル
シリルオキシメチル-4-エンド-ヒドロオキシ-
1-シクロヘンテリゾン(14.1mg 92%)を得
た。

NMR δ (ppm) : 8.40 (2H), 4.60~4.95
(2H), 3.30~4.20 (4H), 3.65
(8H, s), 0.90 (9H, s), 0.10
(6H, s),
1H (neat) ; 3450, 2950, 2780, 1745,
1730 (sh.)cm⁻¹.

Mass m/z (%) ; 325 (28), 239 (32),
201 (40), 183 (22), 159
(27), 75 (100).
M+Li-M8 ; 325.1832 (M⁺-67).
M⁺-67 ; C₁₁H₁₈O₄Si⁻
325.1833.



実験例5



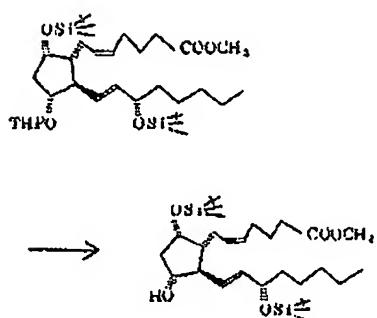
4-(2-ケトタヒドロビラコルオキシメチル)
-アセチジン-2-オノ(26.4mg, 0.084mmol)
を1-アミルアルコール(0.5ml)に溶解し、封
管中180°Cで20時間加熱した。溶液を留去後、
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(メチレンクロリド/アセトン4/1)により
精製し、4-(2-ヒドロオキシエチル)-アセ
チジン-2-オノ(13.8mg, 71%)を得た。

特許第60-255797 (6)

状物質としていた。

NMR δ (ppm) : 0.20 (s, 6H) 0.98 (6.9H),
1.80~2.20 (m, 2H), 2.69 (dd,
J=15, SHz, 1H), 3.20 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 3.74 (t, J=7Hz,
2H), 3.80~4.35 (m, 2H).
IR (neat) : 3410, 1718cm⁻¹.

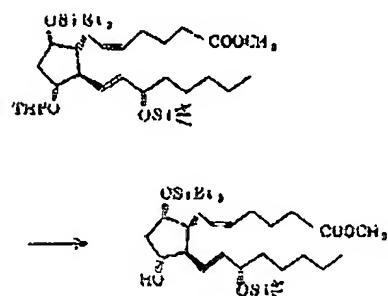
実験例 6



316 (11), 315 (34), 263
(34), 241 (16), 219 (14),
201 (10), 73 (100).
M₁₁₁-MS : 539, 3593 (M⁺-57)
M⁺-52 = C₁₈H₃₅O₁₈ (589, 3586)

(α)_D²⁵ : +16.6° (c=1.76 CHCl₃)

実験例 7



0.0, 1.8α-ジ-1-ブチルジメチルシリル
オキシ-11α-デトクヒドロピラコルオキシブ
ロスマ-シス-5-トランス-13-ジエン酸メ
チルエステル (235mg, 0.346mmol) を熱水トル
エン (2.5ml) に溶解し、炭酸氷剤を加えて100
℃にて30時間加熱した。溶液を析出し、シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘ
キサン/エーテル=5/1), 9.0, 1.8α-ジ
-1-ブチルジメチルシリルオキシ-11α-ヒ
ドロキシブロスマ-シス-5-トランス-13-
ジエン酸メチルエステル (185mg 56%) を得
た無色液体状物質として得た。

NMR δ (ppm) : 5.20~5.70 (4H), 4.25
(1H), 3.85~4.20 (1H), 3.65 (3H s), 0.90 (21H).
IR (neat) : 3500, 1750cm⁻¹.
MS m/z (6) : 540 (16), 539 (36), 447
(10), 408 (10), 407 (3),

9α-トリエチルシリルオキシ-11α-テト
ラヒドロピラコルオキシ-13α-1-ブチルジ
メチルシリルオキシブロスマ-シス-5-トラン
ス-13-ジエン酸メチルエステル (200mg,
0.294mmol) を熱水トルエン (2.5l) に溶解し、
炭酸氷剤を加えて190℃にて20時間加熱した。
溶液を析出し、シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーにより精製し (ヘキサン/エーテル=5/1)
9α-トリニチルシリルオキシ-11α-ヒドロ
ケン-13α-1-ブチルジメチルシリルオキシ-
ブロスマ-シス-5-トランス-13-ジエン酸
メチルエテル (421mg 69%) を得た無色液
体状物質として得た。

NMR δ (ppm) : 5.20~5.70 (4H), 4.25
(1H), 3.65~4.15 (1H), 3.65 (3H s), 0.80~1.00 (21H),
0.40~0.80 (6H).
IR : 3505, 1747cm⁻¹.

荷電60-255797(6)

MS m/e (6): 340 (13), 339 (80),
407 (91), 316 (12), 315
(85), 215 (16), 73 (100).

專輯出版人

財團法人 桃園中央化學研究所



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.